

TỔNG HỢP VÀ TÍNH CHẤT MỘT SỐ 2-R-4-(3-R'-1,2,4-TRIAZOLO[3,4-b]-1,3,4-THIADIAZOL-6-YL)QUINOLIN
SYNTHESIS AND PROPERTIES OF NOVEL
2-R-4-(3-R'-1,2,4-TRIAZOLO[3,4-b]-1,3,4-THIADIAZOL-6-YL)QUINOLINE

Lê Thanh Sơn*
Lê Thị Thanh Trúc**

Tóm tắt

Một số dẫn xuất 2-R-4-(3-R'-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazol-6-yl)quinolin được tổng hợp từ phản ứng giữa các 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole với các quinolin-4-cacboxylic thể trong POCl₃. Cấu trúc các sản phẩm tổng hợp được xác định bằng các phương pháp phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS. Hoạt tính kháng khuẩn - kháng nấm của các chất tổng hợp được tiến hành thăm dò với một số vi khuẩn và nấm men.

Từ khóa: *Hợp chất dị vòng, triazole, thiadiazol và quinolin*

Abstract

Synthesis and properties of novel 2-r-4-(3-r'-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazol-6-yl)quinoline

By the condensation of 4-amino-5-R-3-mercapto-1,2,4-triazole with some derivatives quinoline-4-cacboxylic in the presence of phosphorus oxychloride to give 2-R-4-(3-R'-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazol-6-yl)quinoline. Their structures have been determined by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS spectral data. Some of these compounds have been tested by bactericidal and fungicidal activities.

Keyword: *Heterocyclic compounds, 1,2,4-triazole, thiazoliazole, quinoline*

1. MỞ ĐẦU

Các dẫn xuất 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazol thường có hoạt tính sinh học cao như kháng sinh, diệt khuẩn, chống viêm, kháng virus, hạ huyết áp, thuốc trừ giun và giảm đau hiệu quả [2,4,5]. Ví như các dẫn xuất triazolothiadiazole ở vị trí 3 và 6 trên vòng có chứa nhóm anky, aryl hoặc dị vòng khác thể hiện hoạt tính kháng khuẩn, chống viêm, diệt cỏ và kháng virus HIV [7,8]. Ngoài ra, các dẫn xuất chứa vòng quinolin cũng xuất hiện trong nhiều bằng phát minh sáng chế liên quan đến hóa trị liệu và nhiều hoạt tính sinh học được tìm thấy trong các hợp chất chứa vòng quinolin như kháng viêm, chống dị ứng, chống sốt rét, kháng khuẩn, ức chế phát triển tế bào ung thư, chống ký sinh trùng, ...[6,8]. Với mục đích tìm kiếm các hợp chất mới có hoạt tính sinh học và tiếp tục công việc nghiên cứu, tổng hợp các hợp chất đa dị vòng chứa nitơ, lưu huỳnh có hoạt tính, trong bài báo này chúng tôi thông báo về sự tổng hợp các dẫn xuất của 4-(3-R'-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazol-6-yl)quinolin bằng phản ứng ngưng tụ giữa các dẫn xuất 4-amino-3-mecapto-1,2,4-triazol với dẫn xuất quinolin-4-cacboxylic với hi vọng rằng việc gắn kết giữa hai hợp phần này sẽ tạo ra các hợp chất mới với nhiều ứng dụng hơn.

*TS, Trường Đại học Phú Yên

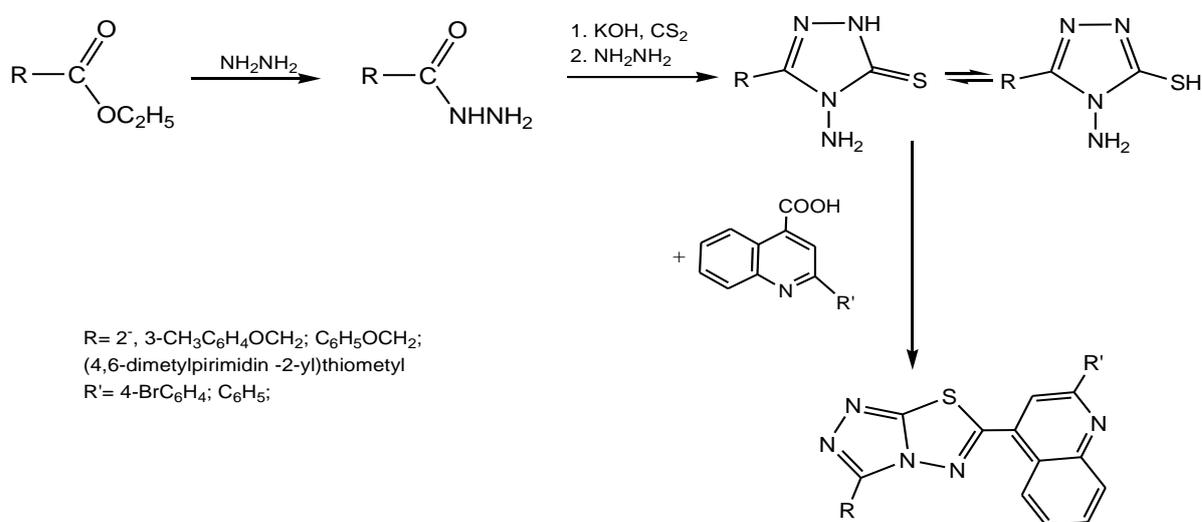
**CN, Trường Đại học Phú Yên

2. THỰC NGHIỆM

Các dẫn xuất 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazol được tổng hợp theo phương pháp đã mô tả trong tài liệu [3].

Phương pháp chung tổng hợp các dẫn xuất của 4-(3-R'-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazol-6-yl)quinolin: đun hồi lưu hỗn hợp 5mmol dẫn xuất 4-amino-3-mecapto-1,2,4-triazol (I) và 5,5 mmol dẫn xuất quinolin-4-cacboxylic trong 20ml POCl₃ trong 7 giờ. Để nguội, cho vào nước đá, vừa khuấy vừa cho thêm một ít K₂CO₃ vào và sau đó trung hòa đến pH= 8 bằng KOH. Chất rắn tách ra, lọc và kết tinh trong dung môi thích hợp.

Sơ đồ phản ứng tổng hợp:



Phổ IR đo trên máy Impact 410-Nicolet, đo dạng ép viên với KBr tại Viện Hóa học – Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Phổ NMR được đo trên máy Bruker Advance 500 MHz (dung môi DMSO-d₆) tại Viện Hóa học – Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Phổ MS của các chất khảo sát được ghi trên máy AutoSpec Premier, USA, khoa Hóa học, Trường ĐHKH Tự nhiên - Đại học Quốc Gia Hà Nội.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

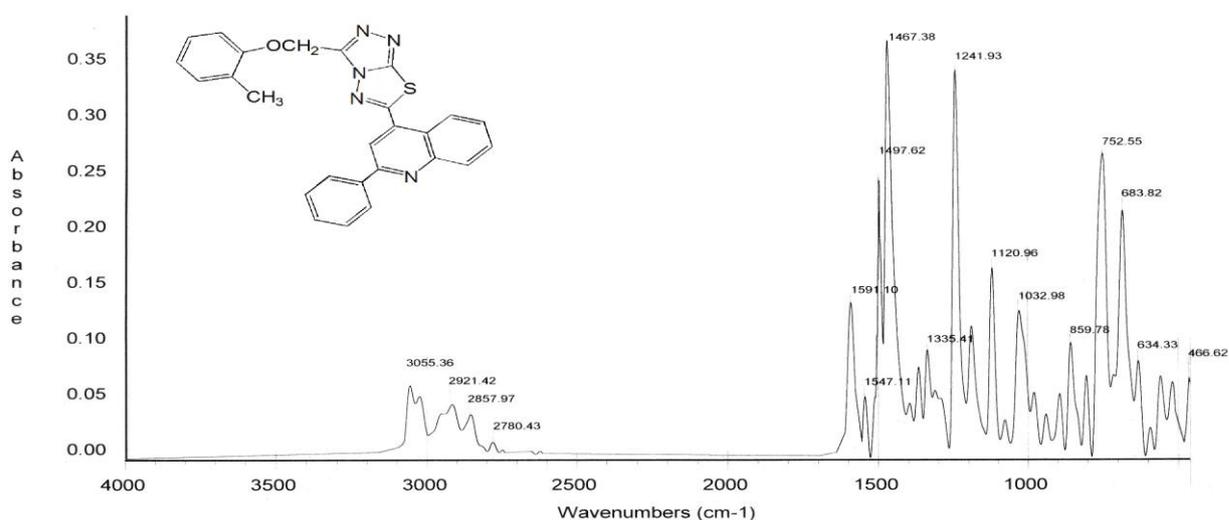
Sau khi kết tinh lại trong etanol-DMF, các sản phẩm thu được đều ở dạng tinh thể có màu trắng, vàng hoặc xanh và có nhiệt độ nóng chảy khác biệt so với các chất đầu. Một số dữ kiện về tổng hợp, tính chất vật lí, phổ IR và MS của các chất tổng hợp được ghi ở bảng 1.

Bảng 1: Số liệu về tổng hợp và phổ IR của
2-R-4-(3-R'-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazol-6-yl)quinolin

Hợp chất	R	R'	t _{nc} ⁰ , °C	Hiệu suất	IR (cm ⁻¹)			LC-MS [M+H] ⁺
					ν _{C-H} thơm	ν _{C=C} ,	ν _{C-S-C}	

				(%)	và no	$\nu_{C=N}$		
ST1	2-CH ₃ C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -	184-185	60	3055 2921 2858	1591 1547	752	
ST2	2-CH ₃ C ₆ H ₄ -	4-BrC ₆ H ₄ -	222-223	65	2954 2926 2869	1590 1540	759	
ST3	C ₆ H ₅ -	4-BrC ₆ H ₄ -	214-215	70	3062 2921 2851	1585 1541	769	516 (91,9), 514 (100).
ST4	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	4-BrC ₆ H ₄ -	208-209	67	3050 2922 2858	1597 1537	745	
ST5	4,6-dimethyl- pyrimidin-2- yl	C ₆ H ₅ -	180-181	71	3065 2936 2858	1587 1544	770	
ST6	2-CH ₃ C ₆ H ₄ -	4- CH ₃ C ₆ H ₄ -	193-194	65	3096 2918 2854	1586 1542	770	

Trên phổ IR của các 2-R-4-(3-R'-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazol-6-yl)quinolin xuất hiện dao động hóa trị của C-H thơm và no ở 2851 – 3065 cm⁻¹, C=N, C=C ở vùng 1537 – 1597cm⁻¹. Trên phổ IR của các sản phẩm (ST1-ST6) không còn xuất hiện đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao động hóa trị của nhóm NH₂ ở vùng 3321÷3211cm⁻¹ cũng như dao động hóa trị của liên kết S-H (đỉnh hấp thụ có đỉnh ở gần 2700cm⁻¹) mà thay vào đó là sự xuất hiện dao động hóa trị của liên kết C-S-C ở vùng 745 – 770cm⁻¹ đó là dấu hiệu ban đầu xác nhận sự tạo thành vòng thiadiazole.



Hình 1: Phổ IR của hợp chất ST1

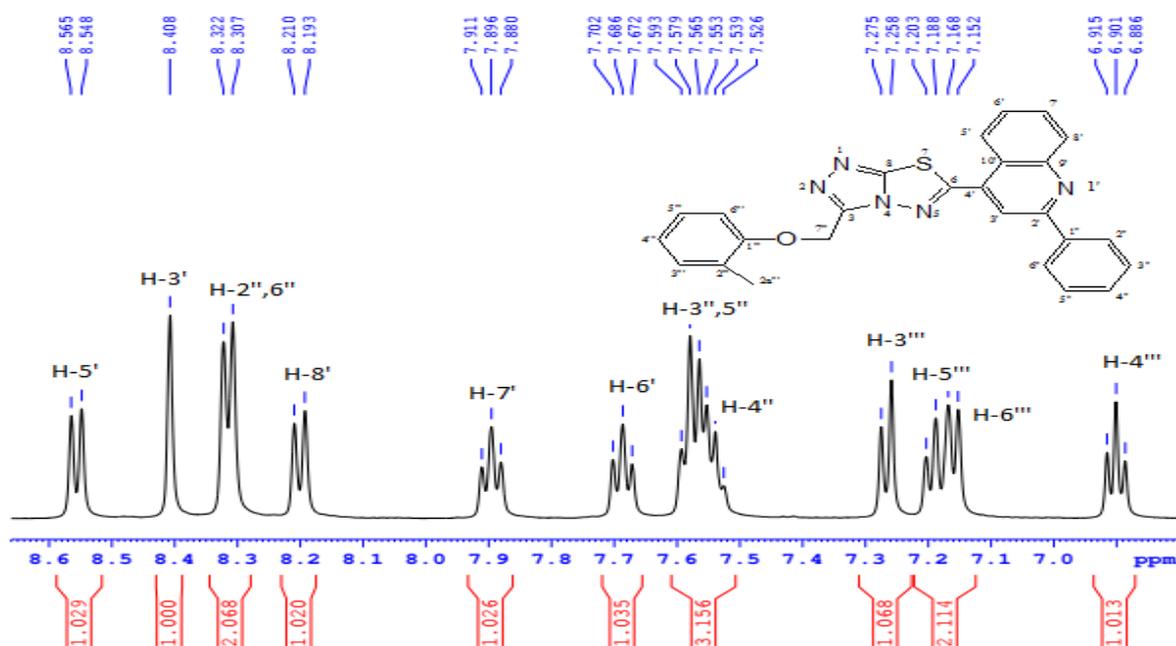
Trên phổ MS của một số chất khảo sát cho pic ion phân tử phù hợp với kết quả tính theo công thức dự kiến và tuân theo “quy tắc nitơ”, trên phổ đồ MS có các pic của các ion

mảnh đặc trưng phù hợp với sơ đồ phân mảnh. Để xác định chính xác hơn về cấu trúc của các sản phẩm tổng hợp được, chúng tôi tiến hành ghi phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$.

Trên phổ NMR của các chất khảo sát có đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các proton (phổ $^1\text{H-NMR}$) và các nguyên tử cacbon (phổ $^{13}\text{C-NMR}$) có mặt trong phân tử như dự kiến.

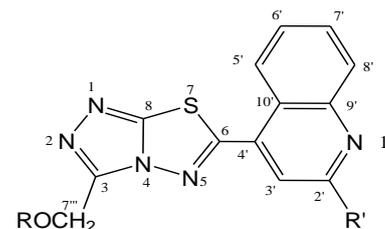
Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của sản phẩm (ST1-ST6) thấy không còn tín hiệu proton của nhóm NH_2 cũng như SH (hoặc NH) và thay vào đó là sự xuất hiện các tín hiệu proton của vòng quinolin. Các tín hiệu này nằm ở vùng trường yếu hơn so với các proton của nhóm aryl và có cường độ, dạng tín hiệu tương đối phù hợp. Trong đó tín hiệu proton H-3' dễ nhận ra nhất ở dạng singlet (1H) nằm ở vùng 8,37-8,50ppm còn tín hiệu H-8', H-5' dạng doublet (1H) và H-6', H-7' dạng triplet (1H).

Tương tự, việc quy kết các tín hiệu proton của nhóm R và R' chủ yếu dựa vào cường độ, dạng tín hiệu. Cụ thể: hợp chất ST1 với $\text{Ar}=2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ thì tín hiệu H-3''', H-6''' có dạng doublet, 1H; tín hiệu H-4''', H-5''' có dạng triplet, 1H và R= C_6H_5 - cho 3 tín hiệu H-2'',6'' dạng doublet (2H) và H-3'',5'' dạng triplet (2H) còn tín hiệu H-4'' có dạng triplet (1H). Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất ST2 với $\text{Ar}=2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ thì tín hiệu H-3''', H-6''', H-4''', H-5''' có dạng tín hiệu và độ dịch chuyển hóa học tương đồng hợp chất ST1 còn các tín hiệu trên R= 4- BrC_6H_4 - cho 2 tín hiệu H-2'',6'' dạng doublet (2H) và H-3'',5'' doublet (2H) có dạng mái nhà rất rõ, trong đó độ dịch chuyển hóa học của tín hiệu H-2'',6'' nằm ở vùng trường yếu hơn. Ngoài ra, còn có các tín hiệu cộng hưởng của các proton nhóm $-\text{OCH}_2-$; $-\text{CH}_3$, ..có mặt trong phân tử, kết quả quy kết được trình bày ở bảng 2.



Hình 2. Một phần phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất ST1

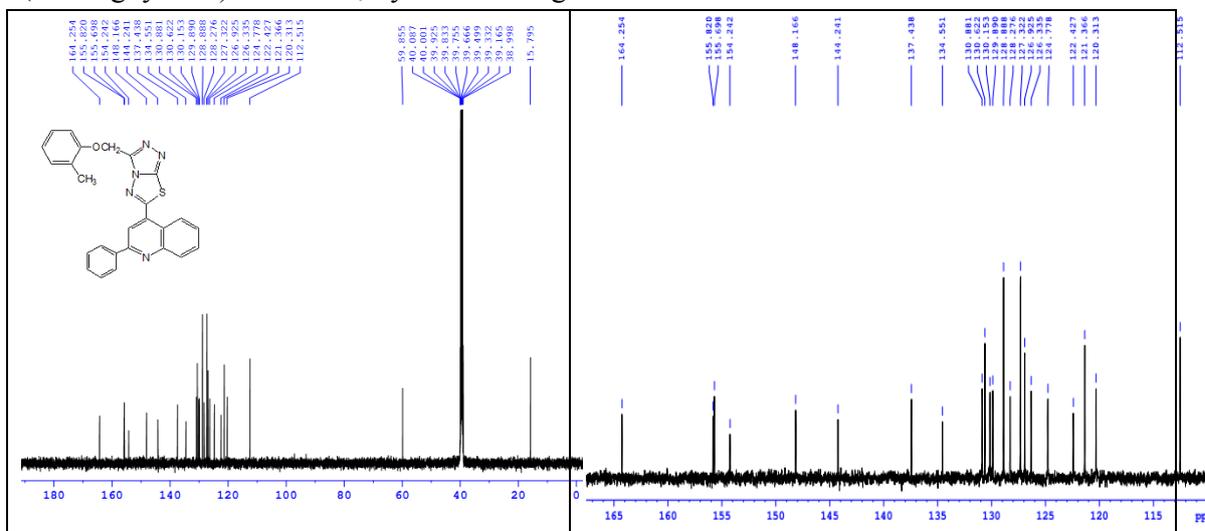
Bảng 2: Tín hiệu $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm và J, Hz) của một số 2-R-4-(3-R'-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazol-6-yl)quinolin



Hợp chất	R	R'	Phổ $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm và J, Hz)	
			H vòng R và R'	H-7''', H-2''-H-10''
ST1			7,27 (1H, <i>d</i> , H-3''', J: 8,5) 6,90 (1H, <i>t</i> , H-4''', J: 7,5) 7,19 (1H, <i>t</i> , H-5''', J: 7,5) 7,16 (1H, <i>d</i> , H-6''', J: 8) 8,32 (2H, <i>d</i> , H-2'',6'', J: 7,5) 7,58 (2H, <i>t</i> , H-3'',5'', J:7) 7,55 (1H, <i>t</i> , H-4'', J: 7,5)	5,67 (2H, <i>s</i> , H-7''') 8,41 (1H, <i>s</i> , H-3') 8,20 (1H, <i>d</i> , H-8', J: 8,5) 7,90 (1H, <i>t</i> , H-7', J:7,5) 7,69 (1H, <i>t</i> , H-6', J: 7,5) 8,55 (1H, <i>d</i> , H-5', J: 8,5)
ST2			7,26 (1H, <i>d</i> , H-3''', J: 7,5) 6,92 (1H, <i>t</i> , H-4''', J: 7,5) 7,19 (1H, <i>t</i> , H-5''', J: 8) 7,17 (1H, <i>d</i> , H-6''', J: 6,5) 8,23 (2H, <i>d</i> , H-2'',6'', J: 9) 7,79 (2H, <i>d</i> , H-3'',5'', J: 8,5)	5,67 (2H, <i>s</i> , H-7''') 8,44 (1H, <i>s</i> , H-3') 8,24 (1H, <i>d</i> , H-8', J: 8,5) 7,93 (1H, <i>t</i> , H-7', J:7,5) 7,73 (1H, <i>t</i> , H-6', J:7,5) 8,56 (1H, <i>d</i> , H-5', J: 8,5)
ST3			7,16 (2H, <i>d</i> , H-2''',6''', J: 8) 7,34 (2H, <i>t</i> , H-3''',5''', J: 8) 7,01 (1H, <i>t</i> , H-4''', J:7,5) 8,33 (2H, <i>d</i> , H-2'',6'', J: 8,5) 7,81 (2H, <i>d</i> , H-3'',5'', J:8,5)	5,67 (2H, <i>s</i> , H-7''') 8,50 (1H, <i>s</i> , H-3') 8,25 (1H, <i>d</i> , H-8', J: 8,5) 7,95 (1H, <i>t</i> , H-7', J: 7,5) 7,76 (1H, <i>t</i> , H-6', J: 7,5) 8,59 (1H, <i>d</i> , H-5', J: 8,5)
ST4			7,05 (1H, <i>d</i> , H-2''', J: 7,5) 6,77 (1H, <i>d</i> , H-4''', J: 8) 7,02 (1H, <i>t</i> , H-3''', J: 7,5) 7,11 (1H, <i>s</i> , H-6''') 8,22 (2H, <i>d</i> , H-2'',6'', J:8,5) 7,37 (2H, <i>d</i> , H-3'',5'', J: 8)	5,63 (2H, <i>s</i> , H-7''') 8,38 (1H, <i>s</i> , H-3') 8,18 (1H, <i>d</i> , H-8', J: 8,5) 7,88 (1H, <i>t</i> , H-7', J: 7,5) 7,66 (1H, <i>t</i> , H-6', J: 7,5) 8,52 (1H, <i>d</i> , H-5', J: 8,5)
ST6			7,27 (1H, <i>d</i> , H3, J: 8) 6,91 (1H, <i>t</i> , H4, J: 7,5;7) 7,20 (1H, <i>t</i> , H5, J: 8; 8) 7,18 (1H, <i>d</i> , H6, J: 6,5) 8,27 (2H, <i>d</i> , H2',6', J: 8) 7,42 (2H, <i>d</i> , H3',5', J: 8,5) 2,42 (3H, <i>s</i> , H4a')	5,68 (2H, <i>s</i> , H7) 8,45 (1H, <i>s</i> , H12) 8,23 (1H, <i>d</i> , H15, J: 8,5) 7,93 (1H, <i>t</i> , H16, J:7,5;8) 7,70 (1H, <i>t</i> , H17, J: 7,5; 8) 8,56 (1H, <i>d</i> , H18, J: 8,5)

Chúng tôi đã tiến hành đo $^{13}\text{C-NMR}$ của hợp chất ST1 để khảo sát nhận thấy sự xuất hiện đầy đủ tín hiệu cộng hưởng của các nguyên tử carbon có mặt trong phân tử và có

cường độ tương đối phù hợp với số lượng nguyên tử tương đương. Tuy nhiên số lượng cacbon trong phân tử lớn, các tín hiệu ở gần nhau và đặc biệt là các nguyên tử cacbon bậc 4 (9-12 nguyên tử) cho tín hiệu yếu và thường xen lẫn.



Hình 3. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất ST1

Chúng tôi đã tiến hành thăm dò hoạt tính kháng khuẩn-kháng nấm đối với các chủng: vi khuẩn Gr(+) (*S. aureus*); vi khuẩn Gr(-) (*P. aeruginosa*) và nấm men *C. albicans* của 5 hợp chất. Kết quả cho thấy các hợp chất biểu hiện hoạt tính tốt với đường kính vòng khuẩn 11-20mm (khuẩn *P. aeruginosa*) và 25-40mm (nấm men) ở nồng độ 400 μg /1ml.

4.KẾT LUẬN

Bằng phản ứng đóng vòng giữa các 4-amino-5-aryloximetyl-3-mercapto-1,2,4-triazol với các dẫn xuất quinolin-4-cacboxylic đã thu được 6 dẫn xuất 4-(3-R'-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazol-6-yl)quinolin, tất cả đều chưa thấy trong tài liệu tham khảo. Cấu tạo của các chất đã được xác định bằng phổ IR, NMR và MS.

Đã thăm dò hoạt tính kháng khuẩn-kháng nấm của 5 chất tổng hợp được, nhận thấy các hợp chất có hoạt tính tốt đối với khuẩn *P. aeruginosa* và nấm men.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Eweiss N. F., Bahajaj A. A., and Elsherbini E. A. (1986), "Synthesis of heterocycles. Part VI. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives", *J. Heterocycl. Chem.*, Vol. 23, pp. 1451-1458.
- [2] Hodge C. N., Fernandez C. H., Jadhav P. K., Lam P., PCT Int. Appl. WO 1994, 94, 22840. *Chem. Abstr.* 1995, 123, 33104.
- [3] Trần Quốc Sơn, Lê Thanh Sơn, Nguyễn Tiến Công, Ngô Đại Quang (2007) "Nghiên cứu tổng hợp, cấu trúc và tính chất của một số 4-(arylidenamino)-3-(etylsunfanyl)-5-(thimyloximetyl)-1,2,4-triazole" *Tuyển tập các công trình Hội nghị Khoa học và Công Nghệ Hóa hữu cơ toàn quốc lần thứ IV*, 191-195, Hà Nội (2007).

- [4] Holla B. S., Veerendra B., Shivananda M. K., Boja Poojary (2003), "Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles", *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 38, pp. 759.
- [5] Naik A. D., Annigeri S. M., Gangadharmath U. B., Revankar V. K., Mahale, V. B. and Reddy V. K. (2002), "Anchoring mercapto-triazoles on dicarbonyl backbone to assemble novel binucleating, acyclic SNONS compartmental ligand", *Indian J. Chem.*, Vol. 41B, pp. 2046-2053.
- [6] Hugh Cairns, David Cox, Ken J. Gould, Anthony H. Ingall, John L. Suschitzky (1985), "New antiallergic pyrano[3,2-g]quinoline-2,8-dicarboxylic acids with potential for the topical treatment of asthma", *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 28(12), pp. 1832-1842.
- [7] Kalluraya B. and Chimbalkar R. (1995), "Synthesis and biological activity of some 3-substituted 7H-6-(6-bromo-3-coumarinyl)-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazines", *Oriental J. Chem.*, 11(3), 242-245; Ref: C.A. 125:167924.
- [8] Invidiata F. P., Simoni D., Scintu F., Pinna N. (1996), "3,6-Disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles: synthesis, antimicrobial and antiviral activity, *Il Farmaco*, Vol. 51(10), pp. 659-664.